



TITLE:

# 前立腺癌の凍結手術後の免疫パラメーターの経時的変動について

AUTHOR(S):

深貝, 隆志; 田澤, 和之; 桧垣, 昌夫; 今村, 一男

---

CITATION:

深貝, 隆志 ...[et al]. 前立腺癌の凍結手術後の免疫パラメーターの経時的変動について. 泌尿器科紀要 1990, 36(3): 307-317

ISSUE DATE:

1990-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116857>

RIGHT:

## 前立腺癌の凍結手術後の免疫パラメーターの 経時的変動について

昭和大学泌尿器科学教室 (主任: 今村一男教授)

深貝 隆志, 田澤 和之, 桧垣 昌夫, 今村 一男

### CHANGES IN IMMUNOPARAMETERS FOLLOWING CRYOSURGERY IN PROSTATE CANCER

Takashi Fukagai, Kazuyuki Tazawa, Yoshio Higaki  
and Kazuo Imamura

*From the Department of Urology, School of Medicine, Showa University*

To determine the effect on immunoparameters of cryosurgery in cases of stage B prostatic cancer and to determine whether such changes were specifically related to the cryosurgery technique, immunoparameters were measured and compared with cases of prostatic hyperplasia treated by transurethral resection (TUR-P). A decrease in immunoparameters was recognized in the cryosurgery group at 1~3 days postoperatively (increase in IAP, decrease in NK cell activity, decrease in lymphocyte blastogenesis reaction to PHA). The protein histograms, immunoglobulin and IAP changed similarly after the two above procedures. These changes were thought to be due to the invasive nature of the procedures. However, some difference was seen between the cryosurgery group and the TUR-P group in terms of rate of lymphocyte blastogenesis reaction to PHA and Con A, IgG, complement and NK cell activity which might indicate a specific effect of cryosurgery different from TUR-P.

(Acta Urol. Jpn. 36: 307-317, 1990)

**Key words:** Prostatic cancer, Cryosurgery, Immunoparameter

#### 緒 言

悪性腫瘍に対する凍結手術は各分野に広く応用されており、泌尿器科領域においても臨床応用が試みられている。前立腺疾患へは1966年に Gonder ら<sup>1)</sup>により前立腺肥大症患者および前立腺癌患者への臨床応用が報告されて以来、本邦においても多くの追試がなされ、その有効性が報告されている<sup>2-4)</sup>。一方、凍結手術後に生じる免疫系の変動にも注目されているが、近年、凍結手術後一定期間において免疫系の賦活がみられるという報告と、これとは逆に、術直後に免疫力の低下がみられ、癌の増殖、転移を促進する可能性があるという報告が見られ、いまだ一定の見解を見るに到っていない。当教室においても、1982年から前立腺癌症例において、癌腫が被膜内に限局している stage B 以下の症例に対して初回療法に凍結手術をおこない、その治療効果を検討してきた<sup>5,6)</sup>。今回は、凍結手術の生体の免疫系に与える影響を知るために、凍結手術施行後、経時的に各種免疫パラメーターを測定して、

その変動を調べ、さらにその術後の変動が凍結手術に特有なものであるかどうかを調べるために、対照として前立腺肥大症に経尿道的な前立腺切除術 (TUR-P) を施行した群について同様の検査を施行し、その両者の変動について比較検討を行った。その結果、凍結手術直後の免疫系の変動に若干の知見を得たので報告する。

#### 対象および方法

##### 1. 対象

1982年12月から1987年12月の間に昭和大学病院を受診し、前立腺生検により組織学的に前立腺癌と診断され、さらに経直腸の前立腺超音波検査、前立腺 CT、精囊造影、骨シンチグラフィーなどにより癌腫が被膜内にとどまる臨床的に stage B と診断された未治療前立腺癌患者23名 (PCa 群) である (Table 1)。年齢分布は64歳から84歳までである。これら前立腺癌患者に対し初回治療として全例に凍結手術を行った。

また対照として1985年12月から1987年12月の間に組織学的に前立腺肥大症と診断され、TUR-P をうけた12名をとり前立腺肥大症群 (PH 群) とした。年齢分布は50歳から80歳までである。

また全例の performance status は0である。

## 2. 凍結手術と TUR-P の方法

凍結手術の方法は腰麻または硬麻下に膀胱内を空虚

Table 1. 対象

年 齢	PCa 群	PH 群
50~59	0	2
60~69	6	2
70~	17	8
計	23	12

Table 2. 未治療前立腺癌患者, 前立腺肥大症患者の免疫パラメーター値

	PCa群(n=23) %	PH群(n=12)
albumin	61.6±4.94 %	63.24±3.22 %
$\alpha_1$ -globulin	3.018±0.42 %	2.95±0.48 %
$\alpha_2$ -globulin	8.21±1.54 %	7.63±1.11 %
$\beta$ -globulin	10.61±1.37 %	10.39±1.74 %
$\gamma$ -globulin	16.50±5.11 %	15.42±2.42 %
IgM	121.69±86.56 mg/dl	81.08±32.5 mg/dl
IgG	1602.04±475.96 mg/dl	1599.1±301.52 mg/dl
IgA	309±124.30 mg/dl	280.2±92.8 mg/dl
CH <sub>50</sub>	40.33±6.49 mg/dl	33.4±14.8 mg/dl
C <sub>3</sub>	78.10±14.78 U/ml	79.2±11.6 U/ml
C <sub>4</sub>	32.06±11.95 mg/dl	27.2±5.2 mg/dl
IAP	438.33±169.36 $\mu$ g/ml	383.8±98.7 $\mu$ g/ml
PHAによるリンパ球幼若化反応	30520.04±11284.20 cpm	23706±15248.9 cpm
ConAによるリンパ球幼若化反応	25403.86±8247.83 cpm	23349.3±13359.9 cpm
NK細胞活性	41±20.30 %	35±12.6 %
IgG-FcR <sup>+</sup> 細胞	21.80±13.54 %	18.45±11.9 %
OKT4	40.61±13.43 %	36.6±6.6 %
OKT8	26.43±7.70 %	30.04±10.19 %
OKT4/OKT8	1.770±0.76	1.32±0.40

にした後 150 ないし 200 ml の空気を注入し、東理社製 CS-45 型液体窒素型凍結手術装置の前立腺用プローブを尿道へ挿入、冷却部が尿道前立腺部に位置するように、直腸診によりガイドボタンを指標として凍結部を決定した。凍結温度は-180度とし、凍結方法は温度が-180度まで下降してから、前立腺部が冷却され直腸診で固く触れ冷たくなるまでとした。解凍後プローブが動くようになったところで抜去し、カテーテルを留置した。

TUR-P は全例腰麻下で施行し、平均手術時間は112分であった。

## 3. 免疫パラメーターの測定

これらの患者に対して治療前および治療後1日、3日、14日、1カ月、3カ月、6カ月を原則として早朝空腹時に採血をおこない、Table 2 に示した各種免疫パラメーターについて測定した。

## 結 果

### 1. 前立腺癌と前立腺肥大症の免疫環境の検討

今回の検討では、前立腺癌に対する凍結手術施行患者に対して良性疾患である前立腺肥大症に対する

TUR-P 施行患者を対照にしたが、治療前の前立腺癌と前立腺肥大症の免疫環境に差がある場合、当然手術後の免疫変動にも影響がでると思われるので、今回対象となった前立腺癌と前立腺肥大症患者の治療前の各種免疫パラメーターを測定し、統計学的有意差について検討した。その結果いずれのパラメーターにも統計学的有意差を認めなかった (Table 2)。

### 2. 凍結手術および TUR-P 後の免疫パラメーター

#### 1) 液性免疫に関連した免疫パラメーター

##### (1) 蛋白分画 (Fig. 1, 2)

今回の検査では albumin は PCa, PH 群ともに術後3日目を最低に有意な低下が認められた。 $\alpha$ -globulin は  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  とともに3日目をピークに有意な上昇が認められた。 $\beta$ -globulin は、PCa 群では術後上昇傾向を認めたが、有意な変化を認めず、PH 群では3日目に有意な上昇をみとめた。 $\gamma$ -globulin は両群とも術後1日目に上昇傾向を認めたが、有意な変動ではなかった。

##### (2) 免疫グロブリン (Fig. 3)

今回の測定では IgG は両群とも術後低下がみられ、PCa 群では1日目を最低に有意な低下が、PH

群では3日目に有意な低下が認められた。

### (3) 補体系 (Fig. 4)

CH50 は, 両群とも術後上昇が認められ, PCa 群では7日目に有意な上昇が, PH 群では3日目に有意な上昇が認められた. C3 は両群とも術後1日目に低下傾向を認めたが, 有意な変動は認めなかった. C4 も両群とも有意な変動を認めなかった. しかし補体系全体を見た場合, PCa 群では有意な変動ではなかったが CH50, C3, C4 がともに術後1日目に低下傾向がみられ, PH 群ではそのような傾向はみられなかった.

### (4) IAP (Fig. 5)

両群とも, 術後1日目より急激に上昇し, 3日目をピークに有意な上昇が認められた. 上昇の傾向は PH 群にやや強くみられたが, 両群の変動パターンはほぼ同じ印象を受けた.

## 2) 細胞性免疫に関連した免疫パラメーター

### (1) PHA, ConA によるリンパ球幼若化反応

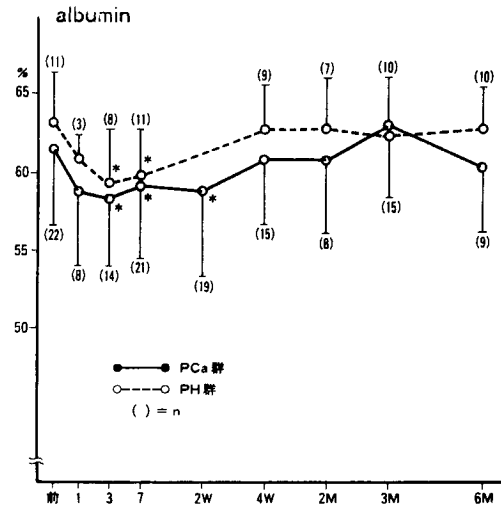


Fig. 1. Albumin

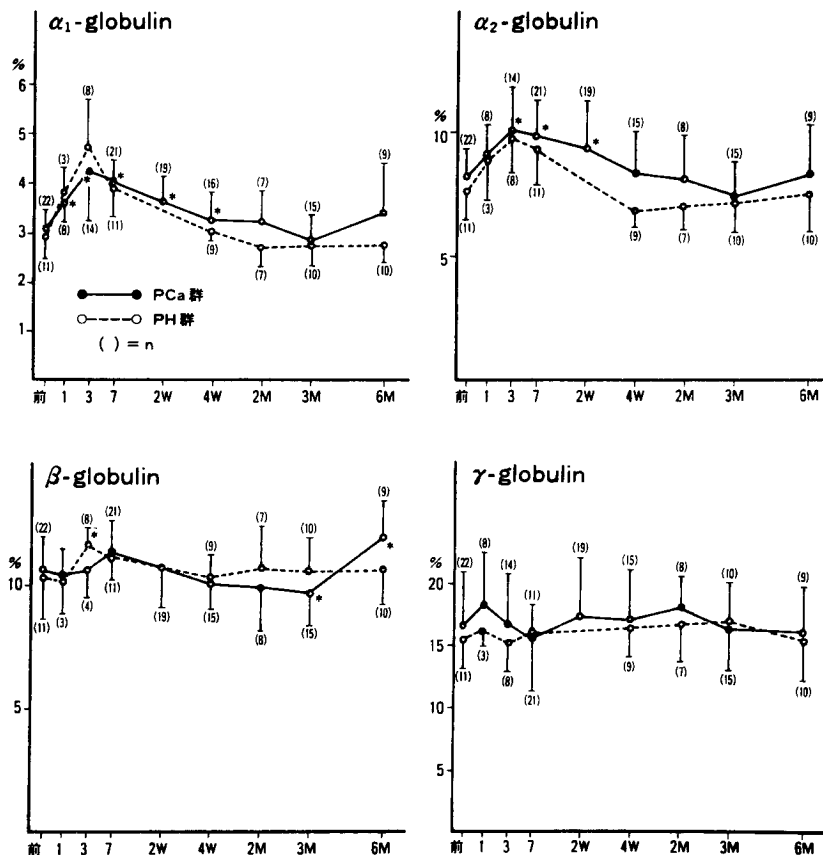


Fig. 2. Globulin

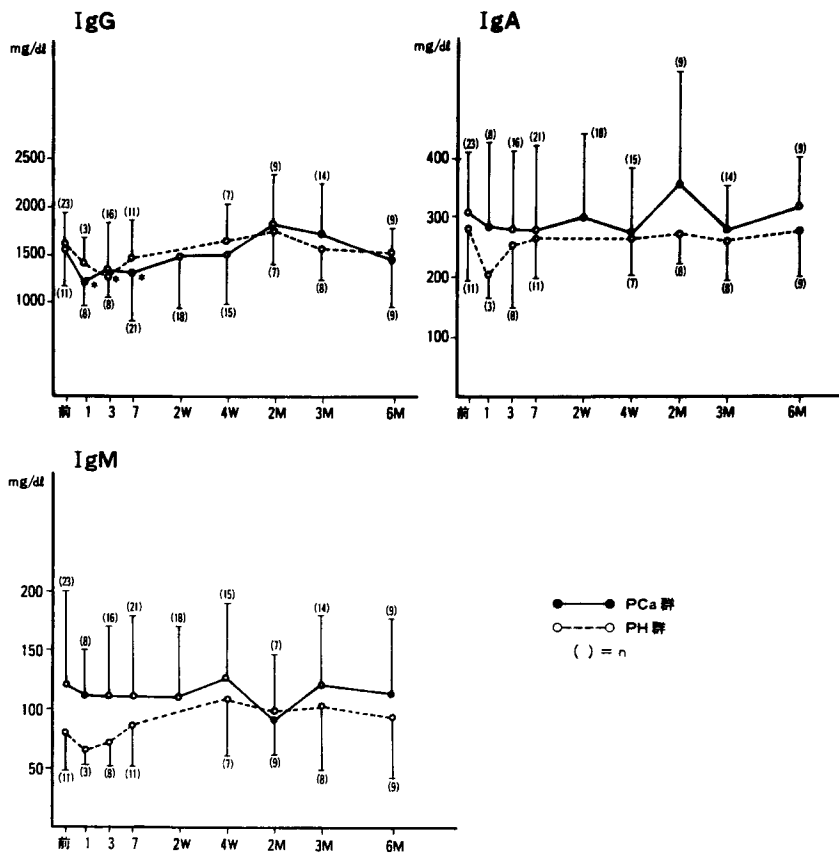


Fig. 3. Immunoglobulin

(Fig. 6)

実数値で評価した場合、PCa 群では PHA は 1 日目に有意な低下がみられ、ConA でも 1 日目に低下の傾向がみられている。一方 PH 群では有意な変動は認めなかったが、術直後は PHA, ConA とともに PCa 群とは逆にやや上昇傾向がみられた。stimulation index で見た場合、両群とも有意な変動は認めなかったが、PH 群では術直後は PHA, ConA とともにやや上昇傾向がみられたが、PCa 群ではこのような傾向はみられなかった。しかし全体的に数値のばらつきが大きく、変動が不規則な印象を受けた。

## (2) NK 細胞活性 (Fig. 7)

両群とも、術後低下が認められ、PCa 群では 1 日目に有意な低下が、PH 群では 3 日目に有意な低下が認められた。PCa 群ではこの後術後 2 カ月目にかけて急激に回復する傾向がみられた。

(3) IgG-FcR<sup>+</sup> T cell 百分率 (Fig. 8)

両群とも有意な変動を認めなかった。

## (4) OKT シリーズ (Fig. 9)

術前、両群を比較して、PCa 群が OKT4 では高値、OKT8 では低値をとる傾向がみられたが、術後両群とも有意な変動をみとめず、この傾向が続いた。

さらにこれら免疫パラメーターについて、PCa 群と PH 群と対比を分かりやすくするために、下記のように変動パターンを分類しそれを Table 3 にまとめた。

低下＝術後 1 週間以内に低下、以後漸次回復するもの。

上昇＝術後 1 週間以内に上昇、以後漸次回復するもの。

その他＝有意な変動を示さないもの。一定の変動パターンを示さないもの。

## 考 察

凍結手術の治療目的は当初その組織を凍結壊死に陥れることを目的としていた。しかし 1965 年に Schulman<sup>7)</sup>, Yantorno<sup>8)</sup> らが前立腺組織に凍結手術を施行した後、さら特異抗体価が上昇したとして報告し、

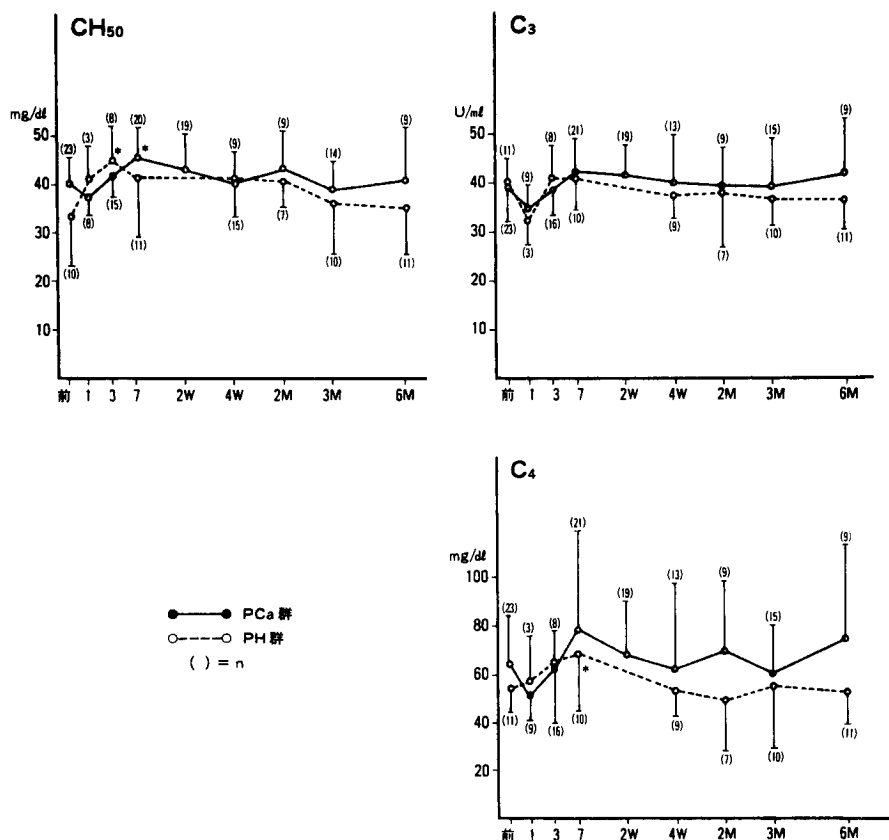


Fig. 4. Complements

さらに臨床的にも Ablin ら<sup>9)</sup>により、前立腺癌の凍結手術後、骨転移やリンパ節転移が消失した数例が報告された。以来凍結手術後の特異的抗腫瘍免疫能の上昇が注目され、その後も多くの同様な報告がみられている。一方、近年これまでの報告とは逆に術直後に免疫能の低下が観察され、悪性腫瘍の増殖転移促進の可能性があるということが報告され<sup>10-12)</sup>、多くの検討がなされているが未だ一定の見解を見るに至っていない。これまでの凍結手術後の免疫学的な評価は臨床的には進行癌、末期癌に対する補助手段としての凍結手術の評価が多く、凍結手術単独で治療可能な早期癌の凍結手術単独による評価は、動物実験以外にはなされていない。今回われわれは、凍結手術が免疫系に与える影響を知るため、早期前立腺癌に対し凍結手術を施行し、それぞれの免疫パラメーターの変動、PH 群に対する TUR-P 後のそれとの比較、各免疫パラメーターの変動の相互関係などについて検討し、凍結手術が生体の液性ならびに細胞性免疫を含め免疫系全体にどのような影響を与えているのかについて考察した。ま

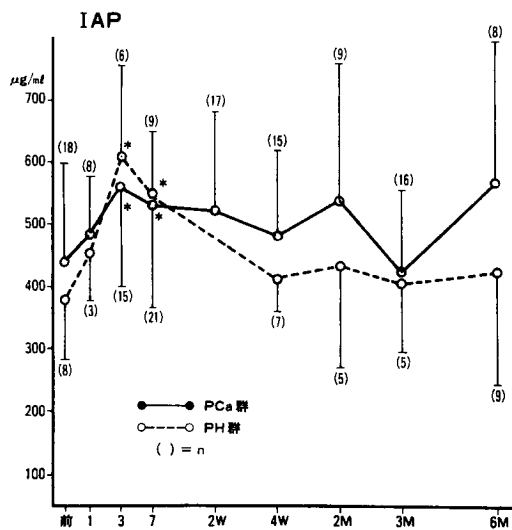


Fig. 5. IAP

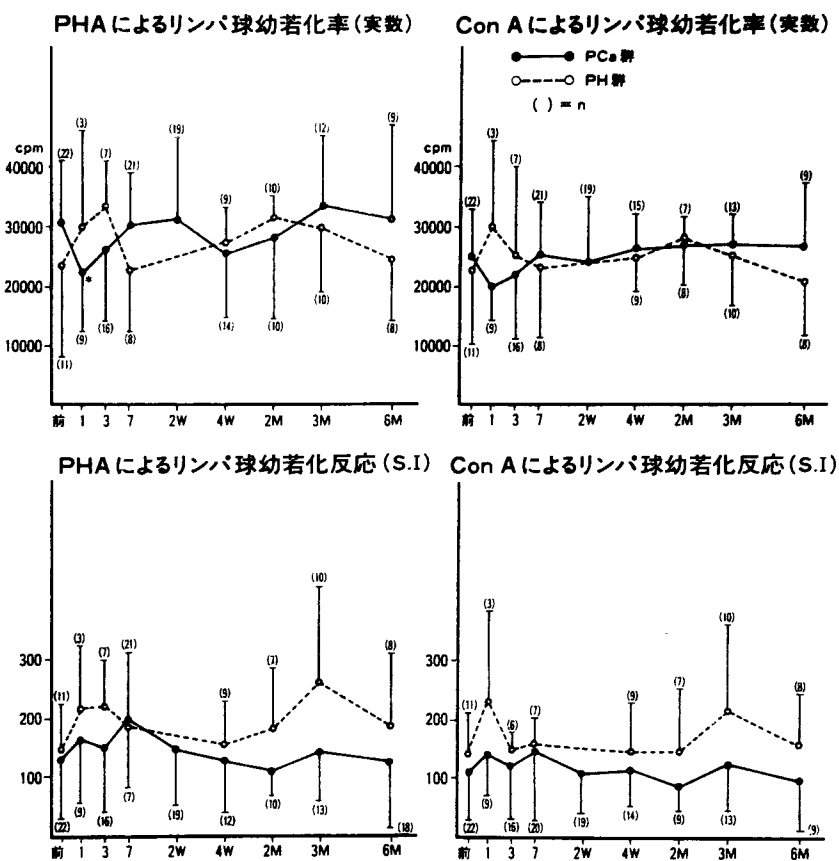


Fig. 6. Rate of lymphocyte blastogenesis

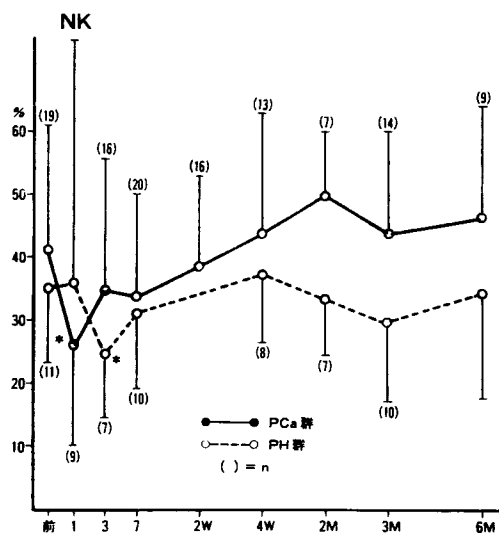
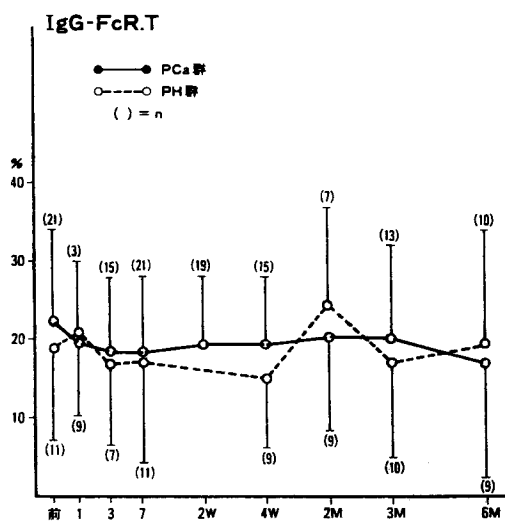


Fig. 7. NK cell activity

Fig. 8 IgG-FcR<sup>+</sup>Tcell

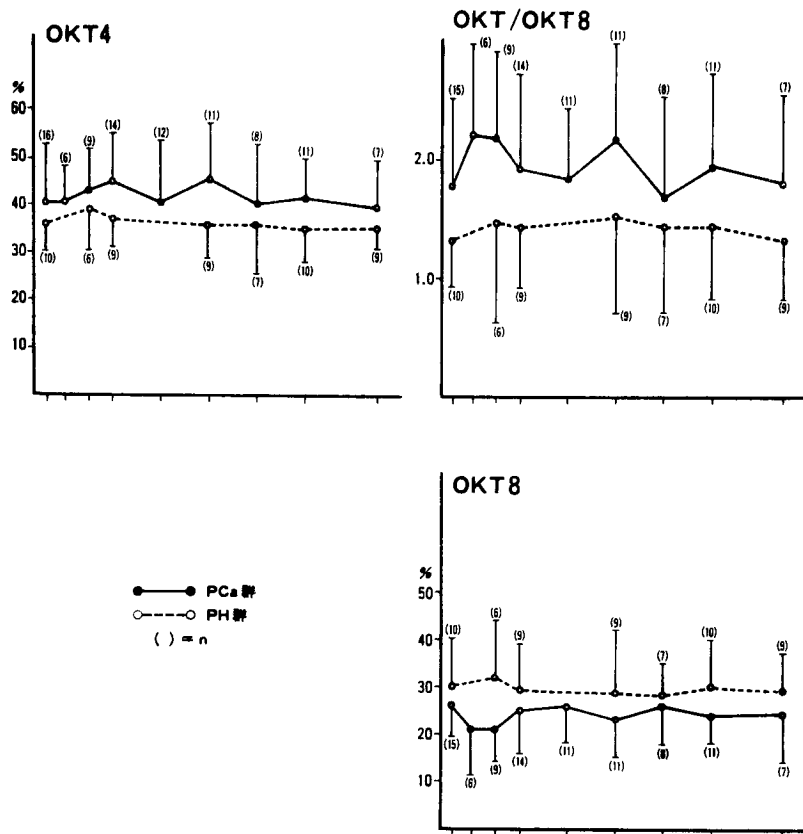


Fig. 9. OKT

Table 3. 凍結手術後の各免疫パラメーターの変動パターンとその最高値・最低値を示した時期

免疫パラメーター	変動パターン		最高値・最低値を示した時期	
	PCa群	PH群	PCa群	PH群
albumin	低 下	低 下	3日目	3日目
$\alpha_1$ -globulin	上 昇	上 昇	3日目	3日目
$\alpha_2$ -globulin	上 昇	上 昇	3日目	3日目
$\beta$ -globulin	—	上 昇	—	7日目
$\gamma$ -globulin	—	—	—	—
IgM	—	—	—	—
IgG	低 下	低 下	1日目	3日目
IgA	—	—	—	—
CH <sub>50</sub>	そ の 他 (低下→上昇)	上 昇	—	3日目
C <sub>3</sub>	—	—	—	—
C <sub>4</sub>	そ の 他 (低下→上昇)	上 昇	—	7日目
IAP	上 昇	上 昇	3日目	3日目
PHAによるリンパ球幼若化反応	低 下	—	1日目	—
ConAによるリンパ球幼若化反応	—	—	—	—
NK細胞活性	低 下	低 下	1日目	3日目
IgG-FcR <sup>+</sup> 細胞	—	—	—	—
OKT4	—	—	—	—
OKT8	—	—	—	—
OKT4/OKT8	—	—	—	—

表内横線: その他

た今回、術前の各免疫パラメーターは PCa 群と PH 群で差を認めなかった。これは前立腺癌症例が low stage で performance status が 0 と良好な全身状

態であったため、PH 群との差が出なかったと考えられる。従って術後の変動についても両者の比較検討が可能と考え、以下の検討を行った。



## 1. 個々の免疫パラメーターについての考察

## 1) 液性免疫に関連した免疫パラメーター

## (1) 蛋白分画

蛋白分画測定の意味は、手術による急性炎症、ストレスの影響による変化のほか、その分画パターンの変動により、免疫グロブリン、補体など免疫系に関連した蛋白の変動、また未知の血清中の免疫抑制因子出現の推測などが考えられる。これまで、凍結手術後はとくに  $\alpha$ -globulin の動きに注目すべきであるとの報告<sup>13)</sup>もある。今回、凍結手術後にみられた albumin の低下、 $\alpha$ -globulin の上昇は、TUR-P と比較してその変動パターン、最高値・最低値の出現はともにほぼ同じであり、また免疫グロブリンの多くが位置する  $\beta$ -globulin、 $\gamma$ -globulin は変化がみられなかった。一般的に外科手術後、急性炎症時などは albumin が低下し、 $\alpha$ -globulin は上昇、 $\gamma$ -globulin は変化しないといわれている。今回の変動もこれとほぼ同様の結果であることにより、今回見られた術後の変動は一般的な手術侵襲による変動と考えるのが妥当と思われる。今回の蛋白分画の結果からは、免疫グロブリンの変動、特異な蛋白の出現など、凍結手術が免疫系に特別な影響を与えていることを示唆する所見は得られなかった。

## (2) 免疫グロブリン

IgG にのみ術後低下がみられ、IgM、IgA には有意な変動はみられなかった。一般的に、感染時など抗体刺激によりまず IgM が上昇し、ついで IgG が増加すると言われているが、しかし、一方凍結手術後および TUR-P 後に IgG の低下が見られたとの報告があり、前田ら<sup>14)</sup>は凍結手術後の IgG の低下は手術侵襲によるものであろうと述べている。今回のわれわれの結果も単なる手術侵襲による可能性が強いと思われる。しかし変動の最低値を見た場合、凍結手術では1日目にあり TUR-P では3日目にある。この差は凍結手術が IgG に特異な影響を与えたため生じたものなのか、単なる手術侵襲の程度の差により生じたものなのかはこのデータからだけでは判断できなかった。

## (3) 補体系

有意な変動は血清補体価 (CH50) の7日目の上昇のみであるが、しかし補体系全体を見た場合、PCa 群では有意な変動ではなかったが CH50、C3、C4 とともに術後1日目に低下傾向がみられ、PH 群ではそのような傾向はみられなかった事実は注目すべきことと思われる。補体の変動の意味については確立されていないが、一般に悪性腫瘍や急性の炎症で上昇するとい

われ<sup>15)</sup>、今回凍結手術後7日目、また TUR-P 後3日目に見られた CH50 の上昇は、手術により生じた組織の急性の炎症反応によるものとおもわれる。しかし術後 PCa 群では上昇前に一過性に低下することは凍結手術が補体系に特異な影響を与えている可能性も考えられる。しかしこのメカニズム、意義についての評価は困難である。低下の機序については、凍結手術によりなんらかの補体の産生を抑制する物質の出現や、また免疫グロブリン測定時 IgG の低下がみられたことにより、凍結手術により出現したなんらかの抗原が抗体と反応して抗原抗体複合物を形成し、これが補体系を活性化した可能性や、また補体は *in vitro* では寒冷刺激により classical pathway が活性化されるとの報告<sup>16)</sup>があり、これに類したような反応が生体内で起こり補体が消費された可能性などが考えられるが今回のデータからはいずれも示唆は得られなかった。したがって凍結手術直後の補体の低下が凍結手術特有の動きである可能性は考えられるが、それが免疫の賦活に働いているのか、抑制として作用しているかは判断できなかった。

## (4) IAP

今回3日目をピークに有意な上昇が見られた。IAP は全身状態をよく反映し<sup>17)</sup>、悪性腫瘍の進行、外科的手術後上昇することが知られている。また IAP の作用として、リンパ球幼若化反応、NK 活性の低下、液性抗体産生の抑制、腫瘍の生着・増殖・促進などが知られている。従って今回の IAP の上昇も免疫力の低下に働いている可能性が考えられる。一方同時に測定した NK 活性や PHA によるリンパ球幼若化率に低下がみられたがこれらの最低値は1日目に見られ、IAP の変動とは時間的なずれがあることから関係が薄いと思われる。また PH 群と比較してみると、PH 群にやや強く上昇の傾向がみられるものの、両群の変動パターンはほぼ同じと思われる。これらの事実より今回の変動も凍結手術特有のものではなく、一般的な手術侵襲によるものと考えられた。

## 2) 細胞性免疫に関連した免疫パラメーター

## (1) PHA、ConA によるリンパ球幼若化反応

今回 PHA によるリンパ球幼若化反応において、凍結手術後1日目に低下がみられ、ConA によるリンパ球幼若化反応においても低下傾向がみられた。これらの変動は、生体内で特異抗原刺激にともなって起こる特異的細胞性免疫能と関係が深いと思われる、この低下は抗腫瘍性の免疫力の低下を示すものと考えられる。一方 PH 群と比較してみると、TUR-P 後、PHA、ConA のいずれによるリンパ球幼若化反応に

有意な変動を認めず, またこれまで動物実験などで凍結手術後 ConA によるリンパ球幼若化反応の低下を見たとの報告<sup>18)</sup>もあり, 今回の変動も凍結手術特有の変動である可能性も考えられた。

## (2) NK細胞活性

NK 細胞活性は近年非特異的な抗腫瘍活性を担い, 重要な役割をなしていると考えられている。NK 細胞活性は全身状態に影響され, 悪性腫瘍の進行などで低下することが知られている。しかし外科的手術後の変動については全般的に低下するとの報告や, 良性疾患の術後は上昇するとの報告<sup>19)</sup>もあり, 一定の見解は得られていないようである。また凍結手術後の免疫の賦活化に NK 細胞活性が関与しているとの報告<sup>18,20)</sup>があり, 凍結手術と NK 細胞活性の関係にも注目されている。今回両群とも術直後に低下がみられ, この変動は手術の侵襲, 栄養状態の悪化などが関与していると思われる。しかし PCa 群では PH 群と比較して術後1日目と早期に有意な低下がみられ, さらに急激に回復する傾向がみられ凍結手術により強い影響を受けている印象を受けた。

## (3) IgG-FcR<sup>+</sup> T cell 百分率

この測定の意味についてはかならずしも一定の見解は得られていないが, 生体内の免疫応答を知る上で一定の役割を果たしていると考えられる。特に今回はその細胞上に IgG-Fc リセプターを保持する Killer 細胞が関与し, 生体の抗腫瘍活性の一端を担っていると考えられる抗体依存性細胞障害反応 (ADCC) と, 凍結手術との関連の可能性に注目し測定を試みた。免疫グロブリンの測定にて IgG の低下がみられたこともあり, なんらかの動きが期待されたが特異な変動はみられず, 凍結手術と ADCC の関係を示唆するような特別な所見は得られなかった。

## (4) OKT シリーズ

一般に, OKT4 はヘルパー/インデューサー T cell, OKT8 はサブレッサー T cell を表す指標になるとされている。今回は特に有意な変動はみられなかった。これまで凍結手術後の免疫力の低下は, サブレッサー T cell の誘導によるものという報告<sup>12)</sup>が多くみられているが, 今回の測定ではそのような傾向はみられなかった。しかしこれまでの報告はすべて動物実験によるもので, 臨床的な報告はみられていない。今回の結果からは凍結手術とサブレッサー T cell の関係を示唆する所見は得られなかったが, 生体内でのサブレッサー T cell の誘導が局所的でわずかなものであった場合, 末梢血でその変動を捕らえきれなかった可能性も考えられる。今後, より精度の高い測定, 局

所の組織学的検索などを試みてみる価値があると思われる。

## 2. 凍結手術後の免疫能の低下とそのメカニズムについて

現在凍結手術の問題点として, 術直後に起こる免疫力の低下の出現と, それにともなう癌転移の促進の可能性があげられる。これまで臨床的には凍結手術後に局所腫瘍の悪化をきたした症例, また遠隔転移が増悪した症例が報告され, また動物実験においては特異的細胞性免疫能の低下を認めたとの報告が多くみられる。富山<sup>12)</sup>はこれを suppressor T cell の誘導によるものと報告し, 丹羽<sup>21)</sup>は血清中に免疫抑制因子の出現の可能性を報告している。またこれとは別に, Hellström<sup>22)</sup>は凍結手術後に一度に大量に腫瘍特異抗体が出現すると, これがいわゆる blocking factor としての作用を持ち, 腫瘍の増殖を促進させるとの報告もある。

今回われわれが測定した免疫パラメーターのうち, 直接腫瘍の増殖, 転移の促進の可能性を考えさせるデータは, IAP の上昇, NK 活性の低下, PHA によるリンパ球幼若化反応の低下などが挙げられる。この免疫能低下の出現のメカニズムを推測するには, 前述した個々の免疫パラメーターの変動の考察に加え, さらに各免疫パラメーター変動の相互の関係について検討することがより有効と思われる。この検討を行うため, はじめに, Table 3 の変動パターンと変動の最高値, 最低値をもとに特徴的な変動を示したものを PCa 群, PH 群で比較して以下のように分類し, さらにこれを手がかりに免疫能低下が出現したメカニズムについて考察した。

### 1) 両群ともほぼ同じ変動パターン, 最高値, 最低値を示すもの

これに属するものとして蛋白分画, 免疫グロブリン (IgM, IgA), C3, IAP などがあげられるが, これらについては手術時の麻酔, 栄養状態の変化, 精神的ストレスも含めた手術侵襲により生じた変化と考えられ, 術後にみられる一般的な変動と考えてよいと思われる。

### 2) 両群ともほぼ同じ変動パターンを示すが, 最高値に時間的なずれがみられるもの

これに属するものとして NK 細胞活性, IgG などがあげられる。

### 3) 両群とも違った変動パターンを見せるもの

これに属するものとして補体 (CH50, C4), PHA, ConA によるリンパ球幼若化反応があげられる。

これら2)と3)については, 凍結手術と TUR-P

による生体反応の差が、免疫応答の差となって現れたと思われるが、これは炎症、組織損傷など生体変化の強さ、大きさなどの要素により時間的な差が生じた可能性、また免疫応答の発生起点に違いがある可能性も考えられる。このメカニズムを解明することが、凍結手術を癌治療に施行する上で重要なことと思われる。今回注目すべき点は、凍結手術特有と思われる変動の最高値、最低値が PH に対する TUR-P 後と違って1日目に集中していることである。これはこの時間に凍結手術に特有な一連の免疫反応が起きている可能性が考えられる。前述したように、この時期にみられた免疫力の低下の所見として、非特異的抗腫瘍活性を担う NK 細胞活性の低下と、特異的抗腫瘍活性を反映する PHA によるリンパ球幼若化反応の低下があげられる。この2つのパラメーターが同時に低下したということは、T細胞がNK細胞の活性に深く関わっていることを考えると、T細胞の活性が抑制を受けている可能性が強く示唆される。これは動物実験で細胞性免疫能が低下するという報告とも一致している。しかしこの誘因については前述したように、これまで動物実験で報告されているような suppressor T cell の関与や免疫抑制因子の出現を疑わせる所見は得られなかった。今後、臨床的にも細胞性免疫能の低下出現の原因を明確にすることが、凍結手術をより有効な治療法として施行する上で重要と思われる。

今回の検討では前立腺癌の凍結手術、および前立腺肥大症の TUR-P との比較をもとに、凍結手術が免疫系に与えている影響について検討した結果、凍結手術後と TUR-P 後の免疫状態に違いがあることがわかった。この凍結手術後の免疫状態は単なる手術侵襲の程度の差なのか、凍結手術特有のものなのかはさらに検討の余地がある。また凍結温度、凍結時間、凍結回数、対象となる腫瘍の種類によっても免疫系に与える影響は変わってくると思われる。従って今回見られた免疫応答のメカニズムを明らかにし、凍結手術と免疫能の関係をより深く理解するためには、動物実験、病理学的検討も含めた基礎的な研究に加え、臨床的にもさらに症例数を増加し、多様な環境、条件での凍結手術の施行、他の外科手術との比較などの検討が必要と思われる。

## 結 語

1. 凍結手術後1日目から3日目に IAP の上昇、NK 細胞活性の低下、PHA によるリンパ球幼若化反応の低下など免疫力の低下を示す所見がみられた。

2. 凍結手術後と TUR-P 後の免疫パラメーターの変動について

- (1) 蛋白分画・免疫グロブリン・IAP は、両群ともほぼ同様の変動パターンであり、手術侵襲によるものと考えられた。
- (2) IgG、補体、PHA、ConA によるリンパ球幼若化率、NK 細胞活性は凍結手術後の変動と TUR-P 後の変動と異なる動きがあり、凍結手術が TUR-P とは異なった特有の影響を免疫系におよぼしている可能性が考えられた。

## 文 献

- 1) Gonder M, Soanes W and Shulman S: Cryosurgical treatment of the prostate. *Invest Urol* 3: 372-378, 1966
- 2) 百瀬剛一, 神谷定治, 長山忠雄: 泌尿器科領域、特に前立腺疾患に対する Cryosurgery の応用, *臨泌* 24: 25-31, 1970
- 3) 百瀬剛一: 泌尿器科領域における冷凍外科, *日泌尿会誌* 61: 860-868, 1970
- 4) 野中 博, 湯沢純治: 前立腺凍結術, *手術* 25: 313-320, 1971
- 5) 石田 肇, 松垣昌夫, 今村一男: 前立腺癌の凍結手術について, *昭和医学会雑誌* 43: 137, 1983
- 6) 松垣昌夫, 今村一男: 前立腺癌凍結手術療法後の腫瘍マーカーの変動, *泌尿紀要* 35: 265-270, 1989
- 7) Shulman S, Brandt EJ and Yantorno C: Studies in cryoimmunology. Tissue and species specificity of the autoantibody response and comparison with isoimmunization. *Immunology* 14: 149-158, 1968
- 8) Yantorno C, Soanes WA, Gonder MJ and Shulman S: Studies in cryoimmunology. The production of antibodies to urogenital tissue in consequence of freezing treatment. *Immunology* 12: 395-410, 1967
- 9) Ablin RJ, Soanes WA and Gonder MJ: Prospects for cryo-immunotherapy in cases of metastasizing carcinoma of the prostate. *Cryobiology* 8: 271-279, 1971
- 10) 田中茂男: 凍結手術と Cryoimmunology, *低温医学* 3: 459-465, 1977
- 11) 山下徹郎, 早川邦夫, 井上農夫男, 富田喜内, 細川真澄男, 小玉孝郎, 小林 博: Cryosurgery における癌転移の促進, 癌と治療 51: 110-114, 1978
- 12) 富山俊一, 坂口喜清, 奥田 稔: 凍結治療の免疫学的考察, 動物実験の研究: 凍結治療初期の抑制性T細胞産生による抗腫瘍性免疫能の低下, *日痛治会誌* 17: 1003-1008, 1982
- 13) Ablin RJ: Immunological aspects of cryosurgery, *Clinical developments*. *低温医学* 2: 121-129, 1976

- 14) 前田兼成: 前立腺肥大症にたいする凍結外科について, 西日泌尿 **32**: 242-254, 1970
- 15) Tucker III ES and Nakamura RM: Abnormalities of the complement system. In: Serum protein abnormalities. Diagnostic and clinical aspects. Edited by Ritzmann SE and Daniels JC. pp. 265-294, Little, Brown and Company, Boston, 1975
- 16) 近藤元治, 竹村周平, 堀田忠弘, 松村直幸: 補体の cold activation と疾患, 臨床免疫 **10**: 8-15, 1978
- 17) 石田名香雄: 免疫抑制酸性蛋白の性状と癌患者における検出意義, 医学のあゆみ **115**: 423, 1980
- 18) 河野範男, 高雄清人: 癌に対する凍結手術の効果に関する実験的検討. 日癌治会誌 **18**: 951-961, 1983
- 19) 若杉 尋, 宮田道夫, 森岡恭彦, 押味和夫, 中野昌康: 悪性腫瘍患者の natural killer 細胞活性—手術の影響および OK432 の増強作用について, 医学のあゆみ **113**: 256-260, 1980
- 20) 中沢光博, 森山知是, 大野一夫, 滝田正亮, 額田純一郎, 作田正義: 悪性腫瘍凍結療法後の免疫応答について, (1) NK 活性と CTL 活性の変動, Cryosurgery 研究会誌 **10**: 16-19, 1986
- 21) 丹羽彦夫, 立花 進, 森田敏広, 鷹尾博司, 木田恒, 佐治薫豊, 坂田一記: 腫瘍凍結手術後早期の免疫能低下における血清因子の役割—実験的研究—, Cryosurgery 研究会誌 **10**: 29-32, 1986
- 22) Hellström KE and Hellstrom I: Lymphocyte mediated cytotoxicity and blocking serum activity to tumor antigens. Adv Immunol **18**: 209 1974

(Received on October 24, 1989)  
(Accepted on December 5, 1989)

(迅速掲載)